

PS

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office eur péen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer: **0 208 144**
A1

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 86107700.6

51 Int. Cl.: **A 61 K 9/16**
A 61 K 9/22, A 61 K 31/135

22 Anmeldetag: 06.06.86

30 Priorität: 04.07.85 DE 3524003

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.01.87 Patentblatt 87/3

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **HEUMANN PHARMA GMBH & CO**
18-28 Heideloffstrasse
D-8500 Nürnberg(DE)

72 Erfinder: **Grätzel von Grätz, Jochen, Dr. Dipl.-Chem.**
Ulmenstrasse 29
D-8501 Feucht(DE)

72 Erfinder: **Prochazka, Josef**
Ludwigstrasse 13
D-8438 Berg b. Neumarkt/Opf.(DE)

74 Vertreter: **Kraus, Walter, Dr. et al,**
Patentanwälte Kraus, Weisert & Partner
Thomas-Wimmer-Ring 15
D-8000 München 22(DE)

54 **Ambroxol oder bromhexin enthaltendes arzneimittelgranulat.**

57 Es wird ein Ambroxol oder Bromhexin oder deren Salze enthaltendes Arzneimittelgranulat mit verzögerter Wirkstoffreisetzung zur oralen Anwendung und ein Verfahren zu seiner Herstellung beschrieben. Das Arzneimittelgranulat enthält

- a) 1 Gewichtsteil der in Magensaft löslichen, in Darmsaft schwer löslichen Wirkstoffe, Ambroxol oder Bromhexin oder deren Salze,
 - b) 0,2 bis 10 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,5 - 5, eines niedrig schmelzenden Lipides mit einem Schmelzbereich von 40 - 90°C, vorzugsweise 55 - 75°C,
 - c) 0,2 bis 10 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,5 - 5, eines in Magensaft unlöslichen, in Darmsaft löslichen Filmbildners in Pulverform,
 - d) gegebenenfalls noch weitere übliche Formulierungshilfsmittel,
- wobei alle Bestandteile als Gemisch vorliegen.

EP 0 208 144 A1

Ambroxol oder Bromhexin enthaltendes
Arzneimittelgranulat

Die Erfindung betrifft ein Ambroxol oder Bromhexin oder deren Salze enthaltendes Arzneimittelgranulat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zur oralen Anwendung, üblicherweise als Retardformen bekannt, und ein Verfahren zu seiner Herstellung. Die erfindungsgemäßen Granulate werden zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet, die eine kontrollierte Wirkstoffabgabe in der Form aufweisen, daß nach Freisetzung einer Initialdosis über einen Zeitraum von 7 und mehr Stunden der Wirkstoff anhaltend gleichmäßig und vollständig abgegeben wird.

Zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung aus pharmazeutischen Darreichungsformen sind zahlreiche Vorschläge gemacht worden und eine Fülle von Verfahren beschrieben. Einen Überblick gibt P. Speiser in H. Sucker, P. Fuchs und P. Speiser, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1978, S. 486 - 498.

Für orale Anwendung sind zusammengefaßt im wesentlichen zwei Verfahren in unterschiedlichsten Varianten gebräuchlich:

- a) die Freisetzung ist membrangesteuert, d.h. die Abgabe des Wirkstoffs aus der Darreichungsform wird durch gezielte Auflösung oder Permeabilität eines aufgetragenen Films gesteuert,
- b) die Freisetzung ist matrixgesteuert, d.h. der Wirkstoff liegt fein verteilt in einer Matrix vor und wird entweder durch gesteuerte Erosion oder durch gezielt eingestellte Porosität des sich nicht auflösenden Formlings verfügbar.

Beide genannten Verfahren sind für übliche feste Darreichungsformen wie Tabletten, Kapseln, Granulate und überzogene Tabletten in Verwendung.

Als Hilfsstoffe zur Herstellung der genannten verzögert freisetzenden Darreichungsformen sind einerseits natürliche synthetische oder halbsynthetische Filmbildner im Gebrauch oder aber Gerüststoffe wie Lipide, Kunststoffe oder Quellstoffe.

Nach den genannten Methoden bereitet es normalerweise keine Schwierigkeiten, Retardzubereitungen herzustellen mit Wirkstoffen, die im Magen und Darmsaft gleichermaßen p_H -unabhängig löslich sind. Es gibt allerdings eine Reihe von Wirkstoffen, deren Löslichkeit bei niedrigem p_H des Magens gut, bei höherem p_H des Dünndarms aber äußerst schlecht ist.

In Fig. 1 ist die Freisetzung eines p_H -unabhängig löslichen Wirkstoffes (a) dem eines im Magensaft löslichen, im Darmsaft schwer löslichen Wirkstoffes (b) gegenübergestellt. Während in Figur 1a die Abgabe gleichmäßig und vollständig innerhalb von 7 Stunden verläuft, wird der Wirkstoff im Beispiel 1b nur in saurem p_H herausgelöst, im Bereich des Dünndarm- p_{HS} erfolgt keine ausreichende Freisetzung.

Ein ähnliches Beispiel für eine Matrix-Tablette mit Bromhexin ist in der DE-OS 3 126 703 beschrieben.

Fig. 2 zeigt die Freisetzungskurve eines p_H -abhängig löslichen Wirkstoffes in einem membrangesteuerten System. Es handelt sich um Ambroxolhydrochlorid in mit einem gebräuchlichen p_H -abhängig löslichen Filmbildner überzogenen Pellets. Die Freisetzung erfolgt hier ungleichmäßig und in nicht erwünschter Weise schnell.

Es hat in der Literatur nicht an Versuchen gefehlt, das Problem der p_H -abhängigen Löslichkeit in Retardformen zu bewältigen. In der bereits genannten DE-OS 3 126 703 werden Bromhexin-Retardformen beschrieben, welche aus einem mit einem Überzug versehenen Teilchen bestehen, wobei der Starterkern aus dem genußsäurehaltigen Wirkstoff besteht, der von einem Hüllenanteil umgeben ist.

In der europäischen Patentanmeldung 0 040 439 wird eine Arzneimittelform mit verzögerter Freigabe beschrieben, welche

- a) 10 bis 50 Gew.-% gesättigte Fettsäuren und/oder ihre Metallsalze und
- b) einen pharmakologisch aktiven Bestandteil sowie
- c) übliche Füllstoffe, Verdünnungsmittel, Stabilisatoren und/oder Bindemittel und andere Hilfsstoffe

enthält.

Gemäß Seite 5 der Beschreibung sind Beispiele für die langkettigen Fettsäuren Stearinsäure und Palmitinsäure. Beispiele für Zusatzstoffe sind gemäß Seite 7, letzter Absatz und Seite 8, erster Absatz enterische Lacke wie Schellack, Celluloseacetatphthalat (CAP), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) und Copolymere der Methacrylsäure. Diese Zusatzstoffe werden jedoch zur Beschichtung verwendet und auf die Oberfläche der Körnchen aus Wirkstoff aufgetragen.

In der DE-PS 2 439 538 wird ein Verfahren zur Herstellung von oral zu verabreichenden Arzneimitteln mit verzögerter Wirkstofffreigabe beschrieben, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man einen Wirkstoff mit einer bestimmten Korn-

größe, ein Bindemittel mit einer bestimmten Korngröße und gegebenenfalls einen Füllstoff zu Granulaten verpreßt.

Weiterhin ist es üblich, verschieden überzogene Granulate oder Preßlinge in einer Darreichungsform, z.B. einer Kapsel, zu vereinen. Diese Verfahren haben den Nachteil, daß sie nur sehr umständlich zu realisieren sind, nicht für alle Wirkstoffe geeignet sind bzw. ungleichmäßige, stufenweise Freisetzungsprofile liefern.

In der DE-A-1 927 130 wird ein Depotarzneimittel in Tablettenform beschrieben, welches neben dem Wirkstoff ein hydrophobes, die Lösung verzögerndes Mittel, ein die Freisetzung bewirkendes, in Säure unlösliches Mittel und ein in Wasser lösliches oder dispergierbares Bindemittel enthält. Dieses bekannte Depotarzneimittel in Tablettenform enthält das die Freisetzung bewirkende säureunlösliche Mittel in einer Menge im Bereich von 0,1 bis 5,0 Gew.-% und es muß immer ein Bindemittel enthalten. Eine gezielte Steuerung der Freisetzung des Arzneimittels ist bei dieser Depotform nicht möglich. Stellt man beispielsweise ein Ambroxol enthaltendes Arzneimittel gemäß den Angaben der DE-A-1 927 130 her, so beträgt die Freisetzung von Ambroxol nach 8 Stunden weniger als 70%. Ein solches Arzneimittel ist für die Praxis völlig ungeeignet.

In der WO-A-8 404 674 wird ein Arzneimittelgranulat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und ein Verfahren zu seiner Herstellung beschrieben. Dieses bekannte Arzneimittelgranulat enthält ein hydrophobes Kohlenhydrat-Polymeres, welches als Bindemittel für die anderen Bestandteile dient und als Voraussetzung für eine Direktverpressung unter Umgehung von Schmelz- und Lösungsvorgängen dient. Es ist nicht löslich und dient deshalb nicht zur Steuerung der Freisetzung des Wirkstoffs, insbesondere nicht pH-abhängig löslich und kann daher zur Steuerung der Freisetzung von Wirkstoffen, deren Lös-

lichkeit stark pH-abhängig ist, nicht verwendet werden. Die auf Seite 5, Zeile 4 ff der genannten Literaturstelle aufgeführten Polymeren sind im Darmsaft nicht löslich. Die bekannten Granulate werden lediglich durch Kompression hergestellt. Schmelz- und Extrusionsgranulate lassen sich nicht nach diesem bekannten Verfahren wie auf Seite 2, Zeile 14 und Seite 3, Zeile 10 angegeben wird, herstellen.

Auf Seite 6 werden in dieser Literaturstelle zahlreiche Arzneimittel beschrieben, die nach dem bekannten Verfahren zu Arzneimitteln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung verarbeitet werden können. Die in der Liste aufgeführten biologisch aktiven Substanzen haben sehr unterschiedliche Löslichkeitsprofile. Ambroxol oder Bromhexin, die im Magensaft löslich und im Darmsaft schwer löslich sind, lassen sich nach diesem Verfahren nicht zu Retardformen verarbeiten.

In der europäischen Patentanmeldung 69 259 wird eine neue Bromhexin-Retardform und ein Verfahren zu seiner Herstellung beschrieben. Gemäß dem in dieser europäischen Patentschrift beschriebenen Verfahren werden die derzeit im Handel befindlichen Retardformen von Bromhexin hergestellt. Diese bekannten Retardformen bestehen aus einem mit einem Überzug versehenen Teilchen oder Tabletten und sind umständlich und kompliziert herzustellen, da die Dicke der verschiedenen Überzüge genau kontrolliert werden muß.

Es handelt sich hierbei um eine sehr aufwendige, teure und schwer reproduzierbare Verfahrensweise mit niedriger Produktausbeute.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittelgranulat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung auf den in Magensaft löslichen in Darmsaft

schwer löslichen Wirkstoffen Ambroxol oder Bromhexin zur Verfügung zu stellen, wobei die Freisetzung gleichmäßig und kontrolliert erfolgt und das Granulat auf einfache Weise hergestellt werden kann.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß ein Arzneimittelgranulat, welches die Wirkstoffe Ambroxol oder Bromhexin, ein Lipid und einen Filmbildner in bestimmten Mengen enthält, die Forderung nach gleichmäßiger pH-unabhängiger Freisetzung von an sich stark pH-abhängigen löslichen Wirkstoffen erfüllt.

Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittelgranulat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung aus den in Magensaft löslichen, in Darmsaft schwer löslichen Wirkstoffen Ambroxol oder Bromhexin und einem Filmbildner, dadurch gekennzeichnet, daß es

- a) 1 Gew.-Teil Ambroxol oder Bromhexin oder deren Salze,
 - b) 0,2 bis 10 Gew.-Teile eines niedrigschmelzenden Lipids mit einem Schmelzbereich von 40 bis 90°C aus der Gruppe Fettalkohol mit mehr als 13 Kohlenstoffatomen, eine höhere Fettsäure, ein Glycerid, Mono-, Di- oder Triester von Glycerin mit Palmitin- oder Stearinsäure oder pulverisierte natürliche oder synthetische Wachse,
 - c) 0,2 bis 10 Gew.-Teile eines in Magensaft unlöslichen, in Darmsaft löslichen Filmbildners in Pulverform,
 - d) gegebenenfalls weitere übliche Formulierungshilfsmittel
- enthält, wobei alle Bestandteile als inniges Gemisch vorliegen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung eines Ambroxol oder Bromhexin enthaltenden Arzneimittelgranulats zur oralen Anwendung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, daß dadurch gekennzeichnet ist, daß man

0208144

- a) 1 Gew.-Teil Ambroxol oder Bromhexin oder deren Salze,
 - b) 0,2 bis 10 Gew.-Teile eines niedrigschmelzenden Lipids mit einem Schmelzbereich von 40 bis 90°C aus der Gruppe Fettalkohol mit mehr als 13 Kohlenstoffatomen, eine höhere Fettsäure, ein Glycerid, Mono-, Di- oder Triester von Glycerin mit Palmitin- oder Stearinsäure oder pulverisierte natürliche oder synthetische Wachse,
 - c) 0,2 bis 10 Gew.-Teile eines in Magensaft unlöslichen, in Darmsaft löslichen Filmbildners in Pulverform,
 - d) gegebenenfalls weitere übliche Formulierungshilfsmittel
- vermischt und zu Schmelz- bzw. Extrusionsgranulaten in an sich bekannter Weise verarbeitet.

Die Herstellung derartiger Retardgranulate erfolgt in an sich bekannter Weise durch z.B. Sprüherstarrung geschmolzener Suspensionen in der angegebenen Zusammensetzung, durch Agglomeration in Gegenwart von Wärme in einem geeigneten Mischer oder durch Extrusion der Pulvermischung durch Düsenplättchen oder Lochwalzen.

Es ist als ausgesprochen überraschend zu bezeichnen, daß Granulate der angegebenen Zusammensetzung eine gleichmäßige p_H -unabhängige Freisetzung aufweisen. Zwar ist dem Fachmann bekannt, daß die Porosität einer lipophilen Matrix durch lösliche Zuschlagsstoffe wie anorganische Salze, Kohlenhydrate, höhere Alkohole oder Genußsäuren erhöht werden kann, jedoch führt dies bei stark p_H -abhängig löslichen Wirkstoffen zu unerwünscht hohen Anfangsfrei-

setzungen, wenn gleichzeitig gewährleistet sein soll, daß die Substanz in 8 Stunden vollständig freigesetzt wird. Weiterhin ist bekannt, daß Magensaft unlösliche, Darmsaft lösliche Filmbildner als Matrixkomponenten eingesetzt werden können. Deren komplette Auflösung beim p_H des Dünndarms bewirkt aber lediglich einen Zerfall der Matrix und eine zwar verzögerte, aber unerwünscht stufenweise Freisetzung.

Die erfindungsgemäße Kombination in den angegebenen Mengenverhältnissen bewirkt einerseits eine für Matrixretardformen übliche und erwünschte Anfangsfreisetzung bei niedrigem p_H , die nicht zu hoch ist, andererseits bei steigendem p_H eine allmählich zunehmende Porosität, die auch die Diffusion von bei steigendem p_H schwerer löslichen Wirkstoff ermöglicht (vgl. Fig. 3).

Es war überraschend und nicht vorherzusehen, daß es ein Mischungsverhältnis Lipid zu darmsaftlöslichem Lackpulver gibt, bei dem im üblichen Untersuchungszeitraum von 8 Stunden bei insgesamt ausreichender Anfangsfreisetzung lediglich die Porosität der Matrix ansteigt, diese aber nicht zerfällt. Weiterhin überraschend erwies sich, daß die erfindungsgemäß zusammengesetzte Matrix eine außerordentliche Stabilität aufweist.

Einerseits ist bekannt, daß sich infolge von Kristallisationsvorgängen innerhalb einer plastifizierten oder aus einer Schmelze erstarrten Lipidphase das Freisetzungverhalten des inkorporierten Wirkstoffs bei Lagerung verändert, in der Regel verlangsamt.

Andererseits ist jedem Fachmann gegenwärtig, daß magensaftresistente Lacke, insbesondere Celluloseacetatphthalat (CAP) und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP), dazu neigen, sich unter Einfluß von feuchter Wärme hydrolytisch zu spalten. Die Folge sind ebenfalls starke Veränderungen im Freigabeverhalten nach Lagerung hier im Sinne einer Beschleunigung. So ist es auch für den Fachmann als äußerst überraschend zu bezeichnen, daß Granulate in der

erfindungsgemäßen Zusammensetzung selbst nach Lagerung in feuchter Wärme (30°C, 70 % rel. Feuchte, Fig. 4a) keine signifikante Änderung der Wirkstofffreisetzung gegenüber dem Ausgangswert (Fig. 4b) erfahren.

In dem erfindungsgemäßen Arzneimittelgranulat werden 0,2 bis 10 Gewichtsteile eines niedrig schmelzenden Lipides verwendet. Vorzugsweise werden 0,5 bis 5 Gewichtsteile verwendet. Das Lipid besitzt einen Schmelzbereich von 40 bis 90°C, vorzugsweise von 55 bis 75°C.

Die erfindungsgemäß verwendeten Lipide sind ebenfalls bekannt. Geeignet sind z.B. Fettalkohole mit mehr als 13, insbesondere 16 - 20, C-Atomen, wie Cetyl- oder Stearylalkohol, höhere Fettsäuren, wie Stearinsäure, Glyceride insbesondere hydrierte pflanzliche Öle, wie hydriertes Baumwollsamensamen- oder Rizinusöl, ferner Mono-, Di- oder Triester von Glycerin mit Palmitin- oder Stearinsäure, pulverisierte natürliche oder synthetische Wachse, wie Bienen- oder Carnaubawachs, oder Montanwachse oder deren Mischungen.

Die erfindungsgemäß verwendeten, in Magensaft unlöslichen, in Darmsaft löslichen Filmbildner in Pulverform sind gleichfalls bekannt. Geeignet sind Schellack, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat bzw. Polyacrylsäurederivate. Diese werden in

einer Menge von 0,2 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 5, Gewichtsteile verwendet und im Gegensatz zu bekannten Granulaten bzw. Verfahren werden diese nicht als Filmbildner, d.h. zum Überziehen der Teilchen aus Wirkstoff und Lipid eingesetzt, sondern sie werden mit dem Wirkstoff und dem Lipid vermischt.

Als weitere Formulierungshilfsmittel lassen sich Fließregulierungsmittel, wie hochdisperse Kieselsäure, Füllstoffe, wie Lactose oder Cellulose, oder Farbstoffe, z.B. fein gemahlene Eisenoxide, verwenden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierung erfolgt in an sich bekannter Weise durch Mischen der pulverförmigen Rohstoffe und anschließender Granulation in einem doppelwandigen erwärmten Mischer oder Friktionsmischer oder aber durch Sprüherstarrung einer geschmolzenen Suspension. Weiterhin geeignet sind Extrusionsverfahren unter Verwendung von Granulierwalzen, Zahnradgranulierwalzen, Schneckenextrudern oder Tablettiermaschinen.

Die entstehenden Granulate oder Stränge werden mittels geeigneter Mühlen oder Siebe auf die erforderliche Teilchengröße gebracht und unter Zusatz üblicher Hilfsmittel tablettiert bzw. ohne Zusätze in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

Es zeigen

Fig. 1: Freisetzung eines p_H -unabhängig löslichen Wirkstoffes (a) und eines p_H -abhängig löslichen Wirkstoffes (b) aus einer lipophilen Matrix.

Fig. 2: Freisetzung eines in Darmsaft schwer löslichen Wirkstoffes aus Pellets mit darmsaftlöslichem Überzug.

Fig. 3: Freisetzung aus einem Ambroxol HCL-Granulat, das erfindungsgemäß hergestellt wurde (a) CAP, (b) HPMCP

Fig. 4: Freisetzung eines erfindungsgemäßen Granulats in Abhängigkeit der Lagerbedingungen.

a) 30°C/70% rel. Feuchte 1 Jahr

b) nach Herstellung

Die folgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung:

B e i s p i e l 1

75,0 g Ambroxolhydrochlorid, fein gepulvert, werden mit 90,0 g Celluloseacetatphthalatpulver und 70,0 g Montanwachspulver vermischt. Die Mischung wird durch Lochscheiben mit einem Lochdurchmesser von 1,0 mm gepreßt. Die resultierenden Stränge werden zerkleinert, abgesiebt und in einer Dosis von 235,0 mg in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

B e i s p i e l 2

6 kg Bromhexinhydrochlorid, 10 kg Methacrylsäure- Methacrylsäureester- Mischpolymerisatpulver, 10 kg Stearinsäure und 0,1 kg Eisenoxid gelb werden gemischt und mittels einer Lochwalzengranuliermaschine zu Granulaten verarbeitet. Diese werden in einer Dosis von 262,0 mg in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Arzneimittelgranulat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung aus den in Magensaft löslichen, in Darmsaft schwer löslichen Wirkstoffen Ambroxol oder Bromhexin und einem Filmbildner, dadurch gekennzeichnet, daß es

- a) 1 Gew.-Teil Ambroxol oder Bromhexin oder deren Salze,
- b) 0,2 bis 10 Gew.-Teile eines niedrigschmelzenden Lipids mit einem Schmelzbereich von 40 bis 90°C aus der Gruppe Fettalkohol mit mehr als 13 Kohlenstoffatomen, eine höhere Fettsäure, ein Glycerid, Mono-, Di- oder Triester von Glycerin mit Palmitin- oder Stearinsäure oder pulverisierte natürliche oder synthetische Wachse,
- c) 0,2 bis 10 Gew.-Teile eines in Magensaft unlöslichen, in Darmsaft löslichen Filmbildners in Pulverform,
- d) gegebenenfalls weitere übliche Formulierungshilfsmittel

enthält, wobei alle Bestandteile als inniges Gemisch vorliegen.

2. Verfahren zur Herstellung eines Ambroxol oder Bromhexin enthaltenden Arzneimittelgranulats zur oralen Anwendung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, dadurch gekennzeichnet,

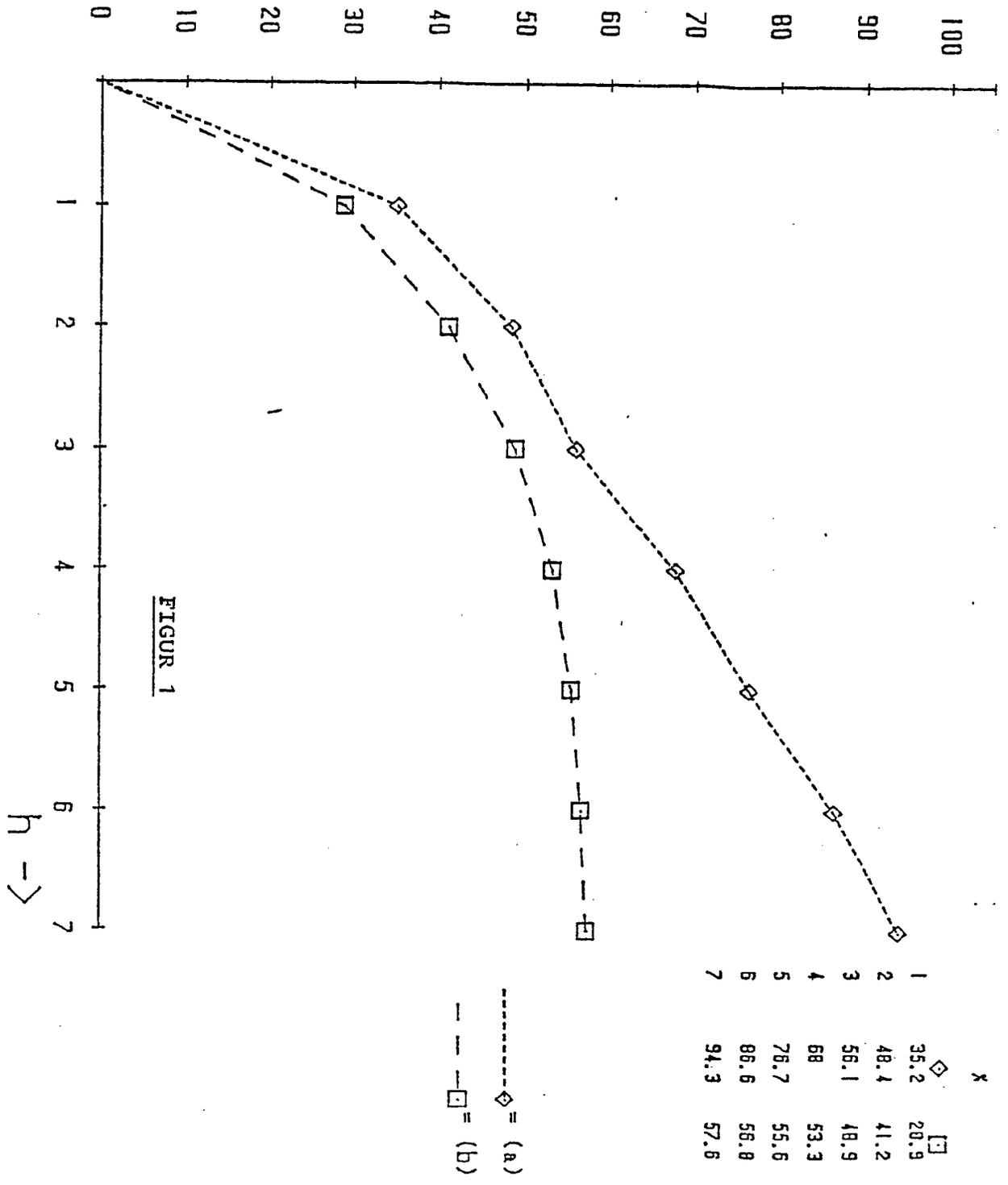
k e n n z e i c h n e t , daß man

- a) 1 Gew.-Teil Ambroxol oder Bromhexin oder deren Salze,
 - b) 0,2 bis 10 Gew.-Teile eines niedrigschmelzenden Lipids mit einem Schmelzbereich von 40 bis 90°C aus der Gruppe Fettalkohol mit mehr als 13 Kohlenstoffatomen, eine höhere Fettsäure, ein Glycerid, Mono-, Di- oder Triester von Glycerin mit Palmitin- oder Stearinsäure oder pulverisierte natürliche oder synthetische Wachse,
 - c) 0,2 bis 10 Gew.-Teile eines in Magensaft unlöslichen, in Darmsaft löslichen Filmbildners in Pulverform,
 - d) gegebenenfalls weitere übliche Formulierungshilfsmittel
- vermischt und zu Schmelz- bzw. Extrusionsgranulaten in an sich bekannter Weise verarbeitet.

1/4

0208144

Freisetzungsrates



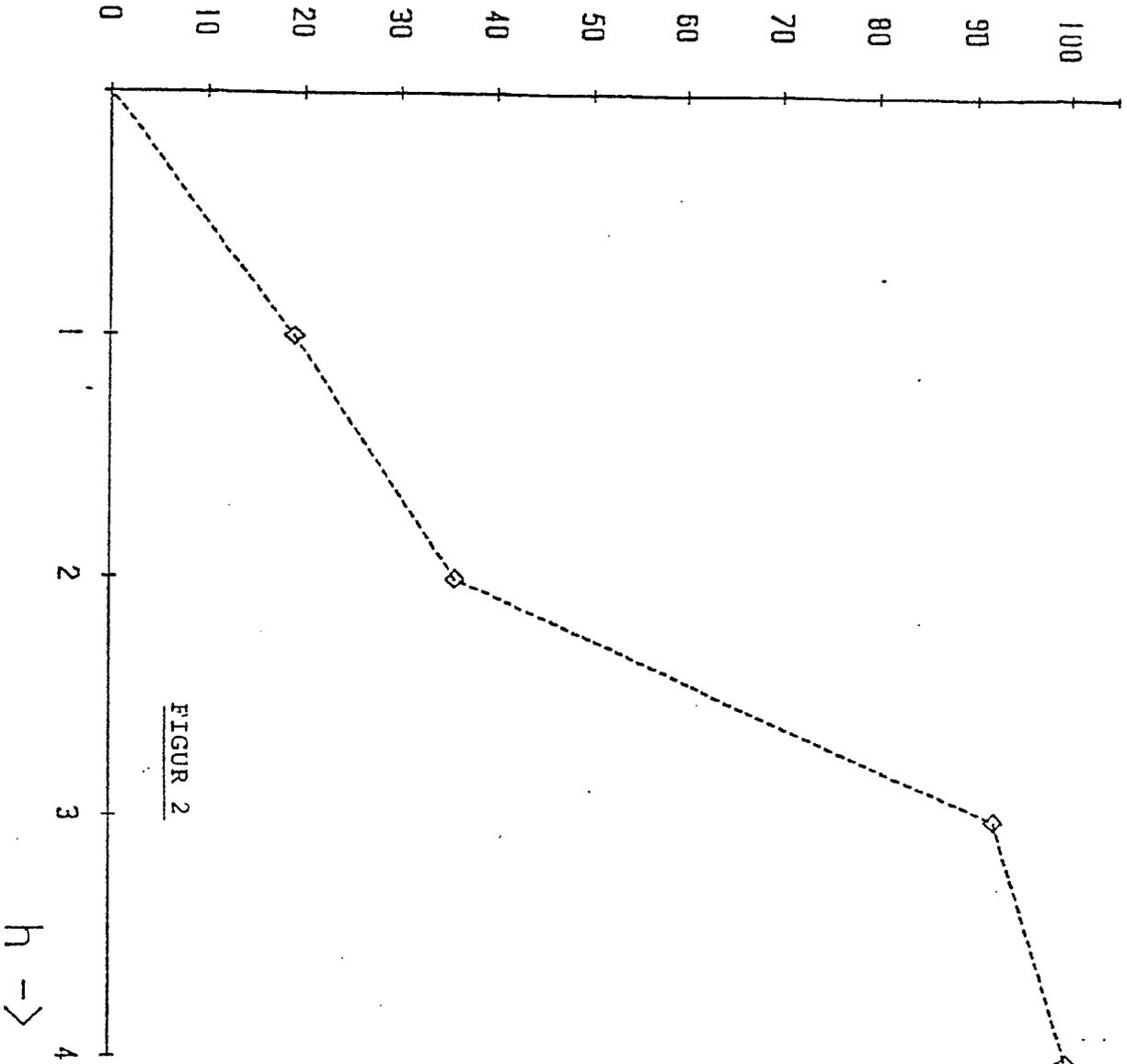
FIGUR 1

h ->

0208144

2/4

Freisetzungsrates



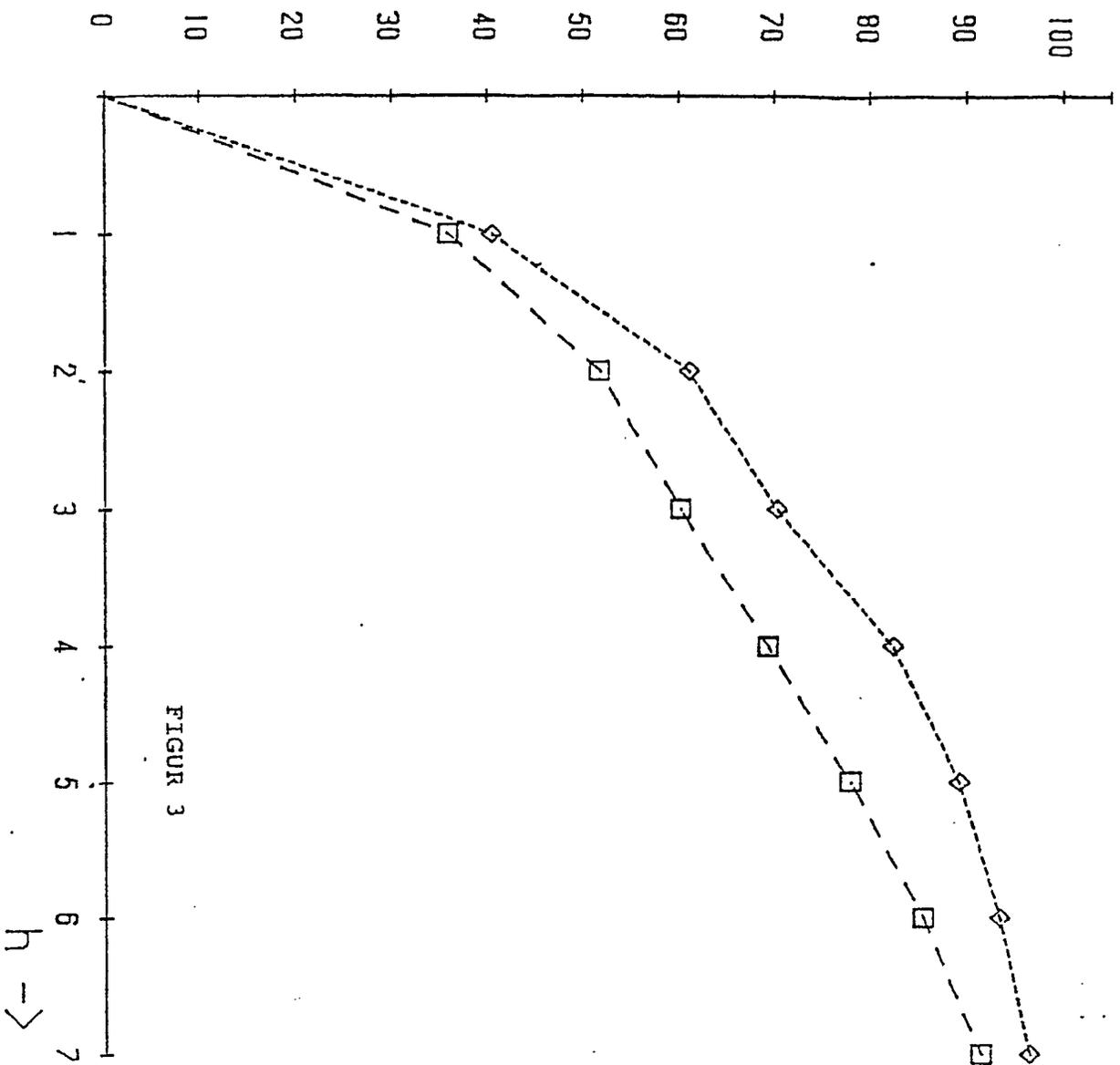
FIGUR 2

X
◇
1 19
2 35.8
3 92
4 99.9

3/4

Freisetzungsrates

0208144



FIGUR 3

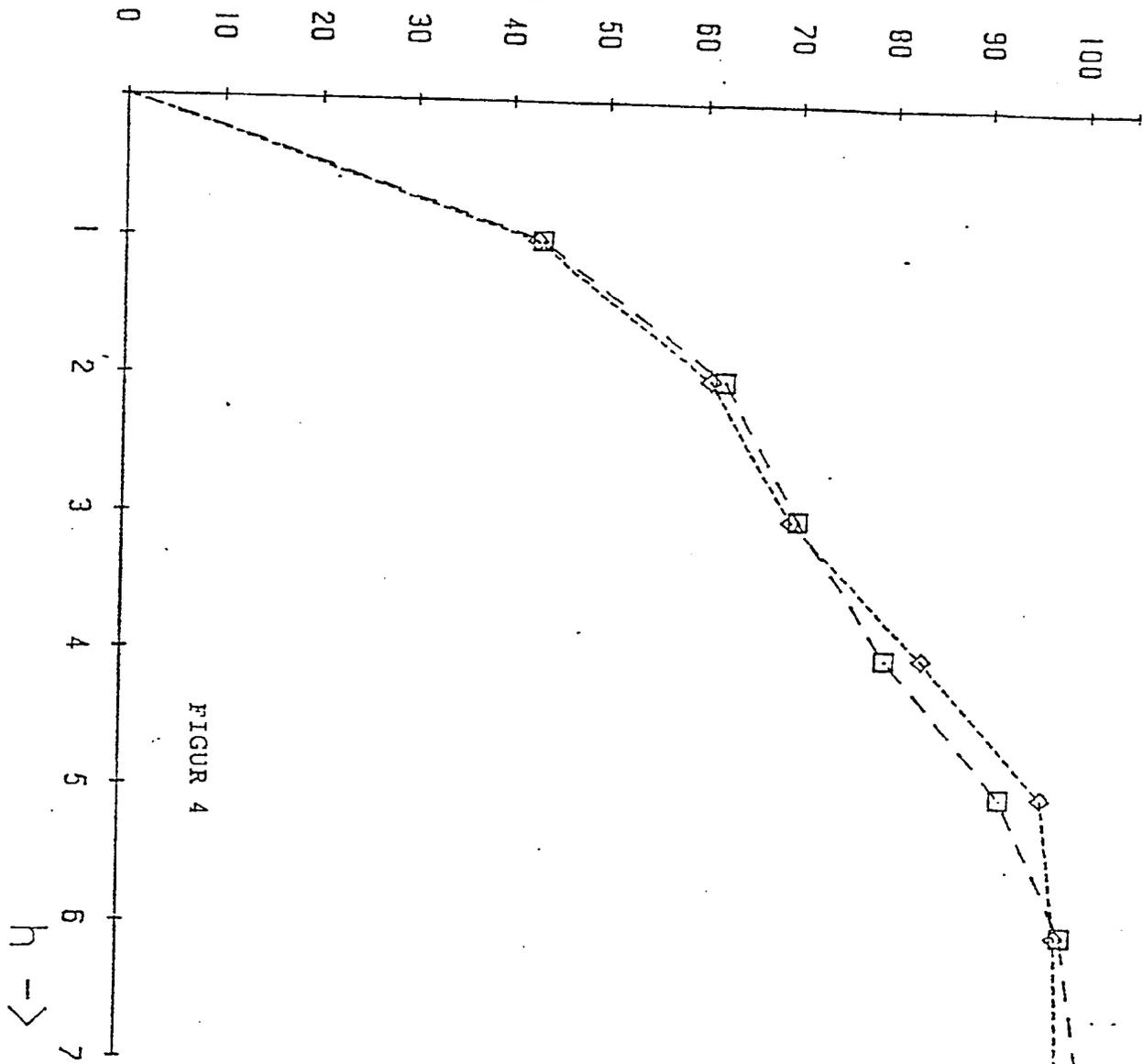
- - - - - \diamond = (a)
 - - - - - \square = (b)

h	(a) %	(b) %
1	40.5	36
2	61.1	51.8
3	70.2	60.2
4	82.3	69.3
5	89.1	77.9
6	93.2	85.3
7	96.3	91.2

A/A

0208144

Freisetzungsrates



FIGUR 4

x	◇	□
1	42.7	43.3
2	60.8	62.3
3	69.3	70.1
4	83.2	79.4
5	96	91.6
6	97.7	98.3
7	98.1	100.3

-----◇----- = (a) 30°C/70%r.F., 1 Jahr
 -----□----- = (b) nach Herstellung



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0208144

Nummer der Anmeldung

EP 86 10 7700

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
D, Y	EP-A-0 069 259 (DR. KARL THOMAE) * Seite 22, Beispiel 11 *	1	A 61 K 9/16 A 61 K 9/22 A 61 K 31/135
Y	EP-A-0 014 514 (ORION-YHTYMÄ OY) * Seite 4, Zeile 18 - Seite 9, Ende; Patentansprüche *	1	
D, Y	DE-A-1 927 130 (CHAS. PFIZER & CO INC.) * Seite 2, Zeile 26 - Seite 5, Ende; Patentansprüche *	1	
D, A	WO-A-8 404 674 (JANG) * Seite 3, Zeile 35 - Seite 13, Zeile 13; Seite 38, Zeilen 19-33; Patentansprüche *	1	
A	DE-A-2 412 960 (LUDWIG HEUMANN & CO) * Seite 2, Zeile 23 - Seite 4, Zeile 12 *	2	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTER SACHGEBIETE (Int. Cl. 4) A 61 K
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 18-09-1986	Prüfer BENZ K. F.
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPA Form 1503 03 82

